

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.017>
УДК 6214-037-126



Поладова Л.Р.¹, Панахиан В.М.² ✉

¹ Республиканская клиническая больница имени академика М.А. Миргасымова, Баку, Азербайджан

² Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Оптимизация лечения грибковых отитов и отитов со смешанной грибково-бактериальной флорой у пациентов с перфорацией барабанной перепонки и у пациентов, перенесших радикальную мастоидэктомию

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Поладова Л.Р. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка информации, написание текста; Панахиан В.М. – редактирование.

Этическое заявление: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Информированное согласие: от всех участников до начала исследования было получено письменное информированное согласие.

Подана: 07.02.2024

Принята: 12.08.2024

Контакты: vafa_panahian@mail.ru

Резюме

Введение. В настоящее время лечение грибковых заболеваний является актуальной проблемой вследствие постоянно растущего количества грибковых штаммов, резистентных к различным группам антифунгальных препаратов. Приоритетной задачей медицины, и оториноларингологии в частности, является поиск путей лечения грибковых заболеваний, позволяющих избежать возникновения штаммов, устойчивых к различным группам противогрибковых средств. В исследовании к стандартной схеме лечения добавлялись инстилляции раствора натрия гидрокарбоната 8,4%. Данные об эффективности этого безопасного и доступного препарата до настоящего времени отсутствуют в литературе.

Цель. Исследовать эффективность использования раствора натрия бикарбоната в лечении грибковых отитов и отитов со смешанной грибково-бактериальной флорой.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 27 до 62 лет. Из них 23 пациента с хронической перфорацией барабанной перепонки и 7 пациентов с радикальной мастоидэктомией в анамнезе. Критериями включения считались возраст старше 18 лет, наличие хронической патологии среднего уха (стойкая перфорация барабанной перепонки или мастоидэктомия в анамнезе) и микроскопически подтвержденный грибковый процесс в ухе. Критериями исключения считались возраст до 18 лет, наличие тяжелой соматической патологии, например сахарного диабета. После взятия мазка или соскоба для культурального исследования назначались инстилляции раствора гидрокарбоната натрия 8,4%. После получения результатов микробиологического исследования производилась коррекция лечения в зависимости от флоры и ее чувствительности.

Результаты. Было обнаружено, что при местном использовании раствора бикарбоната натрия наблюдалось улучшение даже без назначения противогрибковой и антибактериальной терапии.

Заключение. При неосложненных формах грибковых отитов и отитов со смешанной грибково-бактериальной флорой местное использование раствора бикарбоната натрия наряду с безопасностью имеет высокую эффективность в лечении и, возможно, профилактике рецидивов.

Ключевые слова: отомикоз, грибковый отит, противогрибковые препараты, раствор бикарбоната натрия, перфорация барабанной перепонки, полость после мастоидэктомии

Leyla R. Poladova¹, Vafa M. Panahian² ✉

¹ Republican Clinical Hospital named after Academician M.A. Mirgasymov, Baku, Azerbaijan

² Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Optimization of Treatment of Fungal Otitis and Otitis with Mixed Fungal-Bacterial Flora in Patients with Perforation of the Tympanic Membrane and Patients after Wall-Down Mastoidectomy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Leyla R. Poladova – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text; Vafa M. Panahian – editing.

Ethics statement: the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent was obtained from all participants prior to the study.

Submitted: 07.02.2024

Accepted: 12.08.2024

Contacts: vafa_panahian@mail.ru

Abstract

Introduction. Currently, the treatment of fungal diseases is a pressing issue due to the ever-growing number of fungal strains resistant to various groups of antifungal drugs. The priority task of medicine and otolaryngology, in particular, is to find ways to treat fungal diseases that allow avoiding the emergence of strains resistant to various groups of antifungal agents. In the study, instillations of 8.4% sodium bicarbonate solution were added to the standard treatment regimen. Data on the effectiveness of this safe and affordable drug are currently absent from the literature.

Purpose. To study the effectiveness of using sodium bicarbonate solution in the treatment of fungal otitis and otitis with mixed fungal-bacterial flora.

Materials and methods. The study included 30 patients aged 27 to 62 years. Of these, 23 patients had chronic perforation of the eardrum and 7 patients had a history of radical mastoidectomy. The inclusion criteria were age over 18 years, the presence of chronic middle ear pathology (persistent perforation of the eardrum or a history of mastoidectomy), and microscopically confirmed fungal process in the ear. The exclusion criteria were age under 18 years, the presence of severe somatic pathology, such as

diabetes mellitus. After taking a smear or scraping for cultural research, instillations of a solution of sodium bicarbonate 8.4% were prescribed. After receiving the results of the microbiological study, treatment was adjusted depending on the flora and its sensitivity.

Results. It was found that local use of sodium bicarbonate solution resulted in improvement even without the use of antifungal and antibacterial therapy.

Conclusion. In uncomplicated forms of fungal otitis and otitis with mixed fungal-bacterial flora, local use of sodium bicarbonate solution, along with safety, is highly effective in treatment and, possibly, in preventing relapses.

Keywords: otomycosis, fungal otitis, antifungal drugs, sodium bicarbonate solution, perforation of the eardrum, post-mastoidectomy cavity

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным GAFFI (Global Action Fund for Fungal Infections), ежегодно грибковыми инфекциями заболевает 300 млн людей. Кожные микозы входят в четверку самых распространенных медицинских проблем человечества после зубного кариеса, гипертонии, мигренозной головной боли. По причине генерализации грибковой инфекции ежегодно умирает 2 млн человек [1].

В этих условиях, учитывая постоянный риск иммуносупрессии, вызванной теми или иными причинами, мишенью для поражения и последующей генерализации грибковой инфекции может стать каждый. В связи с этим своевременное лечение и профилактика микозов приобретают особую актуальность. Впервые в литературе грибковое поражение уха описано в 1843 г. Andrall и Gaverret [2]. Под отомикозом подразумевают патологический процесс, вызываемый грибковой флорой, с вовлечением кожи ушной раковины, наружного слухового прохода, барабанной перепонки, среднего уха (при наличии перфорации или шунта) и постоперационной полости среднего уха. Согласно В.Я. Кунельской [3], грибковые отиты по локализации подразделяют на:

- 1) наружный грибковый отит;
- 2) средний грибковый отит;
- 3) грибковый отит послеоперационной полости;
- 4) мiringит (поражение барабанной перепонки).

Доля отомикозов среди грибковой патологии в оториноларингологии составляет 25–50% [4]. По течению может быть острым и хроническим, часто приобретает рецидивирующий характер. Отомикоз имеет наиболее высокую распространенность в возрастной группе 21–40 лет, наиболее низкую среди лиц в возрасте менее 10 лет, а также более 60 лет [5].

На этапе первичного обращения к отоларингологу характерные для отомикоза жалобы составляют первое звено диагностики. Клиника заболевания во многом зависит от возраста, коморбидного статуса и возбудителя отомикоза. Болевой синдром, зуд, чувство заложенности, шум, характерные окрашенные выделения, патологические элементы на коже наружного слухового прохода и ушной раковине составляют основной симптомокомплекс. При эндоскопии или отомикроскопии часто определяется характерная картина плесневого отомикоза с темноокрашенными точечными спорангиями. В случае дрожжевого отомикоза, как правило, определяется беловато-желтоватая сыроподобная масса. Критерием постановки диагноза

является обнаружение септированного мицелия и спорангиев, а также псевдомицелия и дрожжевых клеток при флюоресцентной микроскопии. Возможна также окраска по Граму и Гимзе.

Объективным признаком микотического поражения среднего уха является наличие специфического отделяемого, цвет и консистенция которого зависят от вида гриба-возбудителя. Сопровождается часто наружным отитом. Барабанная перепонка гиперемирована. Выраженная инфильтрация с наличием 1, редко 2 или более перфораций. Слизистая оболочка барабанной полости гиперемирована, инфильтрирована, часты грануляции.

При микозе послеоперационной полости среднего уха происходит замедление эпителизации, стенки наружного слухового прохода гиперемированы, отечны, в неотимпанальной полости содержится патологическое отделяемое. Могут быть мелкие грануляции [4]. Их характерной особенностью является то, что они легко удаляются при помощи ватного зонда или ложечкой Фолькмана. Их образование прекращается на фоне лечения противогрибковыми препаратами.

В случае отомикозов с перфорацией барабанной перепонки и послеоперационной полости, отомикозов с упорным или осложненным течением для определения флоры прибегают к культуральному методу.

Взятие материала требует соблюдения ряда условий. Необходимо исключить прием антибактериальных и фунгицидных препаратов и использование топических лекарственных средств. Берется патологический материал стерильным ватным тампоном. Часть материала переносится в чашки с агаризованной средой Сабуро, Сабуро с добавлением хлорамфеникола, средой Чапека и тиогликолевой средой для выявления бактериальных агентов с дальнейшей культивацией при комнатной температуре и при 37 °C [6]. Высокая информативность культурального метода зависит от многих факторов. Забор материала предпочтительней осуществлять под контролем микроскопа, поскольку часто грибковые массы находятся в труднодоступных для лабораторного работника дистальных отделах наружного слухового прохода и полости среднего уха. Сложно также избежать контаминации материала, довольно частым является обнаружение грибково-грибковых и грибково-бактериальных ассоциаций, например в ассоциациях с дрожжеподобными грибами обнаруживаются плесневые грибы, характерные для окружающей среды: *Rhizopus*, *Fusarium* spp., *Neurospora* spp., *Mucor* spp., что правильнее расценивать как вторичную контаминацию [7]. Следующим этапом является определение чувствительности колоний к основным группам противогрибковых препаратов на основе применения стандартизованных дисков с различными группами противогрибковых препаратов: клотримазол, нистатин, итраконазол, флюконазол, вориконазол, тербинафин. В одном из исследований среди 122 подтвержденных случаев отомикоза ни одна из выявленных культур не была чувствительна к флюконазолу. Таким образом, в эмпирической терапии отомикозов в случае невозможности постановки теста на чувствительность следует избегать назначения флюконазола [8].

Число видов грибов, вызывающих отомикоз, колеблется между 150–400 (табл. 1). Среди возбудителей представлены 3 группы:

- 1) плесневые;
- 2) дрожжевые;
- 3) дерматофиты.

Таблица 1
Наиболее часто встречающиеся виды грибов – возбудителей отомикоза [9]
Table 1
The most common types of fungi that cause otomycosis [9]

Aspergillus niger	Candida albicans
Aspergillus flavus	Candida guilliermondii
Aspergillus fumigatus	Candida parapsilosis
Aspergillus terreus	Candida glabrata
Aspergillus versicolor	Mucor
Malassezia	Epidermophyton
Trichophyton rubrum	Scedosporium apiospermum
Rhodothorula rubra	Cryptococcus neoformans
Microsporum canis	Fusarium solani
Penicillium	Hendersonula toruloidea

Среди всего многообразия лидируют *Aspergillus* и *Candida*, являющиеся компонентами нормального микробиома кожи и окружающей среды. Эти условно-патогенные организмы способны давать рост при широком диапазоне pH 3,0–7,5. В 6–19% случаев флора при отомикозе смешанная грибково-бактериальная. Из бактериальных агентов часто встречаются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [10].

Большинство противогрибковых препаратов нацелены на эргостерол, который является уникальным для клеточной стенки грибка и отсутствует в клетках млекопитающих. Недостатком нацеливания на одну молекулу является то, что изменение мишени в результате естественного отбора может сделать противогрибковые препараты неэффективными, т. е. возникает лекарственная устойчивость [11]. Так, по данным Amona (2021), все культуры *Candida albicans*, полученные у пациентов с отомикозом в Буркина-Фасо, были резистентны к флюконазолу вследствие государственного субсидирования выдачи этого препарата всем пациентам с иммуносупрессией для лечения орозофагеального кандидоза.

В случае поверхностной инфекции и хронической колонизации лечение начинается с активного очищения и обработки топическим препаратом с противогрибковым действием. Используются растворы, кремы, мази с содержанием различных веществ с противогрибковым действием.

Лечение пациента усложняется в случае наличия перфорации барабанной перепонки. В этих случаях лекарственные формы вроде мазей, кремов, гелей неприемлемы, так как микрочастицы, попадающие в полость среднего уха, могут вызвать дополнительное раздражение, воспаление и, как следствие, развитие грануляционной ткани [12]. Из средств топической терапии более приемлемыми являются ушные капли при условии отсутствия ототоксичности, что означает нейросенсорную потерю слуха в результате проникновения препарата через перфорацию и круглое окно в полость улитки. Многие из препаратов обладают ототоксическим действием, другие – прошли испытание на животных, но отсутствие ототоксичности для человека не доказано. Третьи обладают раздражающим действием на слизистую. Поэтому в случаях, когда отомикоз сопровождается перфорацией, эмпирическое лечение, как правило, оканчивается неудачей [13]. Считается, что в этих случаях не избежать назначения системной противогрибковой терапии [14]. В последние годы в медицине, и в оториноларингологии в частности, используется раствор натрия бикарбоната

в различных концентрациях [15, 16]. Бикарбонат натрия не только восстанавливает активность антимикробных пептидов, регулируя pH жидкости на поверхности слизистых, но и оказывает прямое бактериостатическое действие и подавляет образование биопленок бактерий и грибов. Следует также отметить, что HCO_3^- необходим для хелатирования протонов, а Ca^{2+} для правильного разворачивания секретируемых молекул муцина, что помогает поддерживать нормальную вязкость жидкости на поверхности слизистой дыхательных путей и среднего уха [12]. Клинические исследования подтверждают безопасность и хорошую переносимость раствора в концентрациях 4,2 и 8,4% [17, 18].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать эффективность использования раствора натрия бикарбоната в лечении грибковых отитов и отитов со смешанной грибково-бактериальной флорой.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе Республиканской клинической больницы им. Миргасымова и Азербайджанского медицинского университета. В исследовании участвовало 30 пациентов, 23 из которых были с перфорацией барабанной перепонки, а 7 – после радикальной мастоидэктомии. Все пациенты жаловались на боль в ухе, выделения и чувство заложенности. При отоскопии выявлялись окрашенные выделения, отечность и гиперемия. Брался мазок или соскоб в 3 пробирки. После микроскопии окрашенного препарата и выявления элементов грибковой флоры материал отправлялся на микологическое и бактериологическое исследование. Использовались среды Сабуро и тиогликолевая среда. Чашки выдерживались 3 суток при температуре 37 °C. После идентификации полученных колоний диско-диффузионным методом определялась чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам. Лечение проводилось по следующему протоколу: после взятия материала для микроскопии и последующего культивирования и механического очищения под контролем эндоскопа назначалась схема: инстилляции в больное ухо 7–8 капель раствора натрия бикарбоната 8,4% трижды в сутки. Повторное обследование проводилось через 7 дней.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи компьютерной программы IBM SPSS 26.0. В описательной статистике результатов исследования использовались абсолютные значения и процентные частоты со стандартными ошибками. Уровнем статистической значимости различий считали $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

30 пациентов с лабораторно подтвержденным наличием грибковой патологии разделили на 2 категории: пациенты с грибковой флорой и пациенты со смешанной грибково-бактериальной флорой.

Спектр обнаруженных микроорганизмов представлен в табл. 2.

Из общего количества только у 8 пациентов была обнаружена моногрибковая флора. У 5 из них был выявлен *Aspergillus niger*, у 3 – *Candida albicans*. В остальных случаях выявлялась грибково-бактериальная флора, как правило, сочетания *Aspergillus* + *Proteus vulgaris*; *Candida* + *Staphylococcus aureus*; *Aspergillus* + *Pseudomonas aeruginosa*.

Таблица 2
Микробный спектр
Table 2
The spectrum of detected microorganisms

Микроорганизм	Абс. (%)
Грибы	
niger	18 (60%)
albicans	9 (30%)
Penicillium	2 (6%)
Mucor	1 (3%)
Бактерии	
Staphylococcus aureus	16 (72%)
Proteus vulgaris	4 (18%)
Pseudomonas aeruginosa	2 (9%)

После повторного обследования на 7-й день лечения наблюдалось заметное улучшение клинической картины: уменьшение зуда, заложенности в ухе, количества выделений. За критерий клинического излечения принималось отсутствие жалоб и признаков воспаления при отоэндоскопии. У 10 пациентов удалось добиться клинического излечения. Из них 6 – пациенты с монофлорой, 4 – пациенты со смешанной флорой. При этом среди пациентов с грибковой монофлорой клиническое выздоровление наступало статистически значительно чаще, чем при наличии смешанной флоры ($p=0,013$).

После определения чувствительности флоры 18 пациентам, у которых на фоне субъективного улучшения клиническое излечение не было достигнуто, был назначен антибактериальный препарат на фоне продолжения инстилляций бикарбоната натрия. Через 7 дней производилась оценка результатов лечения. У всех 18 пациентов удалось добиться клинического излечения, не прибегая к использованию противогрибковых препаратов. У пациентов, которым проводилась аудиометрия до и после лечения, наблюдалось улучшение воздушной проводимости при неизменных показателях костной ткани.

Только у 2 (6%) пациентов на 7-й день лечения не удалось добиться клинического излечения. После получения лабораторных результатов оценки чувствительности к антимикотическим средствам была применена системная противогрибковая

Таблица 3
Результаты повторного обследования пациентов с отомикозом
Table 3
Results of repeated examination of patients with otomycosis

Симптомы	Пациенты с грибковой монофлорой (N=8)	Пациенты со смешанной флорой (N=22)	Всего (N=30)	p
Субъективное улучшение	7 (87,5±11,7%)	18 (81,8±8,2%)	25 (83,3±6,8%)	0,854
Отсутствие жалоб	5 (62,5±17,1%)	9 (40,9±10,5%)	14 (46,7±9,1%)	0,526
Улучшение отомикроскопической картины	6 (75,0±15,3%)	16 (72,7±9,5%)	22 (73,3±8,1%)	0,732
Клиническое излечение	6 (75,0±15,3%)	4 (18,2±8,2%)	10 (33,3±8,6%)	0,013

терапия. Оба пациента были из группы с грибковой монофлорой. У 1 пациента обнаружился *Aspergillus niger*, у другого – *Candida albicans*. Таким образом, у 28 (93,3±4,6%) пациентов удалось добиться клинического излечения, не применяя противогрибковые препараты.

Отомикоз, будучи заболеванием, возникающим как первично, так и вторично, зависит от ряда предрасполагающих факторов, среди которых состояния, сопровождающиеся повышенной влажностью в наружном слуховом проходе. К таким состояниям относятся нарушенная целостность барабанной перепонки и состояния после мастоидэктомии с неполной эпителизацией. У Görür et al. (2019) это объясняется проникновением влажного воздуха из носоглотки, и при закрытии перфорации патчем из папиросной бумаги разобщение наружного и среднего уха способствует быстрому лечению [19]. Роль влажности в этом случае неоспорима: частота грибковых заболеваний уха у пловцов до 5 раз выше, чем в обычной популяции. При анализе полученных в этом исследовании результатов становится очевидным, что у пациентов со смешанной флорой грибковая инфекция возникает вторично на фоне воспалительного процесса, вызванного бактериальной флорой. В очаге воспаления за счет ацидоза, благоприятной температуры, влажности создается среда для развития грибкового процесса. Наиболее частые бактериальные патогены в нашем исследовании (*Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*) также процветают при pH=6,5~7,5. Доказано, что смещение pH в кислую сторону за счет медиаторов воспаления и белков, связанных с жизнедеятельностью патологической флоры, приводит к увеличению болевых ощущений. Соответственно, благодаря применению бикарбоната натрия, изменение pH в щелочную сторону приведет к подавлению роста грибковой и бактериальной флоры и быстрому уменьшению болевых ощущений. В обеих группах пациентов, благодаря бикарбонату натрия, создающему неблагоприятную среду для жизнедеятельности грибов, удалось в преобладающем большинстве случаев избежать противогрибковой терапии, имеющей ряд противопоказаний и побочных эффектов. Избегая частого применения противогрибковой терапии, можно таким образом предотвратить возникновение лекарственной устойчивости к наиболее употребляемым лекарственным препаратам. У многих топических препаратов применение ограничивается токсичным воздействием на волосковые клетки вследствие проникновения через круглое окно в улитку. Одновременно с безопасностью эффективность этого терапевтического подхода возрастает за счет замены на гораздо более доступный препарат, что приводит к снижению стоимости курса лечения. Мы не встретили в литературе исследований касательно подобного использования натрия бикарбоната. Также в литературе нет твердых рекомендаций относительно диагностических критериев, времени проведения культурального исследования и тестов на чувствительность, интервалов между санирующими чистками уха в процессе лечения. В исследовании Arndall (2016) только 42% отоларингологов, участвующих в опросе, проводили культуральное исследование + тест на чувствительность при первом посещении. 100% респондентов – при неудовлетворительных результатах лечения. Но после предшествующего использования топических и системных препаратов полученные результаты нельзя считать достоверными. К тому же было выяснено, что наличие перфорации барабанной перепонки не влияло на выбор тактики диагностики и лечения [20]. Учитывая результаты исследования у пациентов с перфорацией барабанной перепонки или послеоперационной

полостью, мы рекомендуем проводить культуральное исследование + тест на чувствительность при первом посещении. До получения результатов лабораторного исследования назначить 7-дневный курс инстилляций натрия бикарбоната 8,4%.

Если принимать во внимание небольшой размер выборки, то для подтверждения результатов требуются дальнейшие исследования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая результаты проведенного исследования, можно сказать, что использование раствора бикарбоната натрия в лечении грибковых и смешанных грибково-бактериальных отитов у пациентов с перфорацией барабанной перепонки и пациентов, перенесших мастоидэктомию, приводило к улучшению результатов лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Denning DW. Calling upon all public health mycologists: To accompany the country burden papers from 14 countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(6):923–924. doi: 10.1007/s10096-017-2909-8
2. Smyth G.D.L. A preliminary report on fungal infections of mastoid and fenestration cavities. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1961;75(7):703–703.
3. Kunel'skaja V.Ja. Mycoses in otorhinolaryngology. Moscow: Medicine; 1989. 320 p. (in Russian)
4. Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Kunel'skaya V.Y., et al. Otomycosis: the modern view of etiology and management. *Vestn Otorinolaringol*. 2018;83(1):48–51. doi: 10.17116/otorino201883148-51. (in Russian)
5. Agarwal P, Devi L.S. Otomycosis in a Rural Community Attending a Tertiary Care Hospital: Assessment of Risk Factors and Identification of Fungal and Bacterial Agents. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):DC14–DC18. doi: 10.7860/JCDR/2017/25865.10068
6. Gasymov D.L. Clinical and pathogenetic aspects of otomycosis and their differential signs. *Fundamental research*. 2015;10(1):2023–2026. Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=3858>. (in Russian)
7. Morozova O.V., Krasnozhen V.N., Glushko N.I., Khaldeeva E.V., Lisovskaya S.A. The role of mycological culture studies in diagnostics of otomycoses. *Vestnik Otorhinolaryngol*. 2015;80(4):41–43. doi: 10.17116/otorino201580441-43. (in Russian)
8. Ali K., Hamed MA., Hassan H. Identification of Fungal Pathogens in Otomycosis and Their Drug Sensitivity: Our Experience. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018;22(4):400–403. doi: 10.1055/s-0038-1626702
9. Vennewald I, Klemm E. Otomycosis: Diagnosis and treatment. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):202–211. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.003
10. Rjazancev S.V., Anikin I.A., Komarov M.V. Experience in the use of local combination therapy in the treatment of bacterial and bacterial-fungal otitis. *Russian otorhinolaryngologie*. 2012;59(4):160–164 (in Russian)
11. Navaneethan N., YaadhavaKrishnan R.P. Type of Antifungals: Does it Matter in Empirical Treatment of Otomycosis? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(1):64–67. doi: 10.1007/s12070-014-0780-9
12. Gharaghani M., Halvaezadeh M., Ali Jalaei G. Antifungal susceptibility profiles of otomycosis etiological agents in Ahvaz, Iran. *Curr Med Mycol*. 2020;6(2):18–22. doi: 10.18502/CMM.6.2.2696
13. Saunders J.E., Raju R.P., Boone J.L., Hales N.W., Berryhill W.E. Antibiotic resistance and otomycosis in the draining ear: culture results by diagnosis. *Am J Otolaryngol*. 2011;32(6):470–476. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.09.009
14. Anwar K., Gohar M.S. Otomycosis: clinical features, predisposing factors and treatment implications. *Pak J Med Sci*. 2014;30(3):564–567. doi: 10.12669/pjms.303.4106
15. Anh NQ, Numthavaj P, Bhongmakapat T. Comparison of the Cerumenolytic Activities of New and Currently Used Agents. *Ear Nose Throat J*. 2022;101(2 suppl):315–365. doi: 10.1177/0145561320986060
16. Hon K, Liu S, Cooksley C, Vreugde S, Psaltis AJ. Low pH nasal rinse solution enhances mupirocin antimicrobial efficacy. *Rhinology*. March 2, 2022. doi:10.4193/Rhin
17. Chen E.Y., Yang N., Quinton P.M., Chin W.C. A new role for bicarbonate in mucus formation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2010;299:L542–L549. doi: 10.1152/ajplung.00180.2010
18. Gröf I, Bocsik A, Harazin A, et al. The Effect of Sodium Bicarbonate, a Beneficial Adjuvant Molecule in Cystic Fibrosis, on Bronchial Epithelial Cells Expressing a Wild-Type or Mutant CFTR Channel. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4024. doi:10.3390/ijms21114024
19. Görür K., Ismi O., Özcan C. Treatment of Otomycosis in Ears with Tympanic Membrane Perforation is Easier with Paper Patch. *Türk Arch Otorhinolaryngol*. 2019;57(4):182–186. doi: 10.5152/tao.2019.4384
20. Arndal E., Glad H., Homøe P. Large discrepancies in otomycosis treatment in private ear, nose, and throat clinics in Denmark. *Dan Med J*. 2016;63(5):A5231.